

**ALPHA-ACYLOXYKETONE DERIVATIVE****Publication number:** JP63162670**Publication date:** 1988-07-06**Inventor:** TAN HIROAKI; KATOU HOSHIGE; IMUDA JUNICHI;  
KIHARA NORIAKI**Applicant:** MITSUI PETROCHEMICAL IND**Classification:****- international:** C07D233/64; C07C67/00; C07C313/00; C07C323/44;  
C07D233/54; C07C67/00; C07C313/00; C07C323/00;  
C07D233/00; (IPC1-7): C07C149/437; C07D233/64**- european:** C07C323/44; C07D233/54C2D3**Application number:** JP19860308538 19861226**Priority number(s):** JP19860308538 19861226**Also published as:**

EP0276574 (A1)

US4894475 (A1)

EP0276574 (B1)

ES2033891T (T3)

**Report a data error here****Abstract of JP63162670****NEW MATERIAL:**The compound of formula I (R<1> is lower aliphatic acyl; R<2> is lower alkyl).**EXAMPLE:**N-{2-(2-formyloxy-3-oxobutylthio)ethyl}-N'-cyano-N"-methylguanidine. **USE:**A production intermediate for cimetidine or cimetidine-relating compounds useful as a remedy for gastric ulcer.**PREPARATION:**The compound of formula I can be produced by reacting an alpha-haloketone derivative of formula II (X is Cl or Br) with an anhydrous lower fatty acid salt (e.g. sodium formate, sodium acetate, etc.). The reaction is carried out usually in a solvent such as lower alcohols (e.g. methanol, ethanol, etc.), formamide, etc. The reaction of the compound of formula I with a formic acid derivative and an ammonium salt gives cimetidine of formula III, etc.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-162670

⑪ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)7月6日

C 07 C 149/437  
// C 07 D 233/64

104

7188-4H  
7624-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 α-アシロキシケトン誘導体

⑮ 特 願 昭61-308538

⑯ 出 願 昭61(1986)12月26日

⑰ 発 明 者 丹 弘 明 広島県大竹市御園1丁目3番8号  
⑰ 発 明 者 加 藤 穂 慈 山口県玖珂郡和木町和木3丁目5番3号  
⑰ 発 明 者 伊 牟 田 淳 一 広島県大竹市御園1丁目2番7号  
⑰ 発 明 者 木 原 則 昭 山口県岩国市錦見8丁目27番74号  
⑰ 出 願 人 三井石油化学工業株式 東京都千代田区霞が関3丁目2番5号  
会社  
⑰ 代 理 人 弁理士 鈴木 郁男 外1名

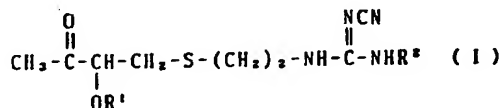
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

α-アシロキシケトン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 式(1)



(式中、R<sup>1</sup>は低級脂肪族アシル基を示し、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を示す。)で表わされるα-アシロキシケトン誘導体。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、医薬品、特に潰瘍治療薬として有用なシメチジン(Cimetidine, N-シアノ-N'-メチル-N''-(2-((5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチルチオ)エチル)グアニジン)あるいはシメチジン関連化合物を製造

する上で中間体として有用なα-アシロキシケトン誘導体に関する。

(従来の技術、発明が解決しようとする問題点、発明の効果)

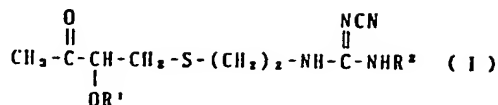
従来、シメチジンあるいはシメチジン関連化合物の製造方法についてはいくつかの提供がなされている(例えば特開昭49-75574号、特開昭51-125074号等)が、これらの諸法では高価なイミダゾール誘導体を出発原料として用い、かつ多段階の反応を経る製造方法であるためコストが高くつく欠点を有していた。

本発明者は、従来法における上記欠点を解消したイミダゾール誘導体の新規な製造方法を検討する過程で、特定のα-アシロキシケトン誘導体が新規化合物であり、該誘導体を用いることによつて上記問題点が解決できること、すなわち安価でかつ高収率で得られる本願の化合物を用い最終段階でイミダゾール環を形成させることによつて経済的にシメチジンあるいはシメチジン関連化合物を得ることができることを見出し、発明を完成

させた。

〔発明の構成〕

すなわち、本発明は、一般式(Ⅰ)



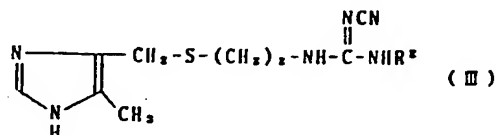
〔式中、R<sup>1</sup>はアシル基、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を示す。以下同じ。〕で表わされるα-アシロキシケトン誘導体に関する。

本発明に係る式(Ⅰ)で表わされるα-アシロキシケトン誘導体中、R<sup>1</sup>に用いられる低級脂肪族アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、sec-ブチリル基などが挙げられ、好ましくはアセチル基又はホルミル基であり、特に好ましくはホルミル基である。またR<sup>2</sup>の低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基などを挙げることができ、好ましくはメチル基

度-20ないし150℃、好ましくは0ないし50℃で0.1ないし10時間で終了させる。反応後は常法により目的物を得ることができる。詳細は後述の実施例に示す通りである。

〔本発明の化合物の有用性〕

本発明の化合物は、前述の如くシメチジン等の新規製造中間体として有用である。すなわち本発明の化合物と、ギ酸誘導体およびアンモニウム塩を反応させることにより式(Ⅲ)

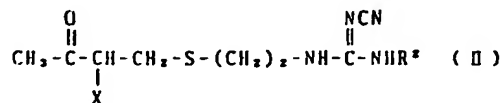


で表わされるシメチジン等を製造することができる。この場合ギ酸誘導体としては、例えば、ギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸n-プロピル、ギ酸イソプロピル、ギ酸n-ブチル、ギ酸フェニルなどのギ酸エステル、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル、オルトギ酸フェニルなどのオルトギ酸エステ

である。

〔本発明の化合物の製法〕

式(Ⅰ)で表わされるα-アシロキシケトン誘導体は、本出願人による特願昭61-203640号「シアノグアニジン誘導体及びその製造法」に記載の化合物から、安価かつ高収率で得ることができる。すなわち、式(Ⅱ)



〔式中、Xは塩素原子又は臭素原子である。〕で表わされるα-ハロケトン誘導体に無水低級脂肪酸塩、例えばギ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ギ酸カリウム、酢酸カリウムなどを反応させればよい。反応は通常メタノール、エタノールなどの低級アルコール類、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルホルムアミドなどのアミド類の如き溶媒中に行い、化合物(Ⅱ)1モルに対し無水低級脂肪酸塩を1ないし10モルを加え、温

ル、酢酸ホルムアミジンなどのホルムアミジン類、ホルムイミド酸メチル塩酸塩などのイミド酸誘導体などを用いることができ、中でもオルトギ酸エステルが好ましく、とくにはオルトギ酸メチルが好ましい。また、アンモニウム塩としては例えば、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、プロピオン酸アンモニウム、安息香酸アンモニウム、炭酸アンモニウムなどの有機および無機のアンモニウム塩を用いることができ、特に好ましくはギ酸アンモニウムの如き脂肪族有機酸アンモニウム塩である。

ギ酸誘導体、アンモニウム塩の使用量は共に通常式(Ⅰ)のα-アシロキシケトン誘導体1モルに対して1ないし100モルであり、好ましくは2ないし20モルである。この場合、溶媒を使用しなくても行うことができるが、溶媒を用いることが好ましい。この場合の溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエ

ーテル系の溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチルホルムアミド、ホルムアミド、アセアミドなどの脂肪族アミド系溶媒などが好ましい。これらの溶媒の使用量は式(1)の $\alpha$ -アシロキシケトン誘導体1重量部に対し0.5ないし100重量部、好ましくは2ないし50重量部である。反応温度は0℃ないし150℃、好ましくは40℃ないし110℃である。反応時間は0.1ないし40時間、好ましくは0.5ないし20時間である。反応後、最終目的物である式(III)で表わされるシメチジン等を得るには、反応混合物中の溶媒を留去後、再結晶あるいはクロマトグラフィーなどの通常用いられる一般的な精製手段を用いることができる。

#### (実施例)

以下、本発明の方法を実施例によつて具体的に説明する。

(c)	2.90(3H, d, J=5.4Hz)
(d)	3.00(2H, m)
(e)	3.42(2H, m)
(f)	5.35(1H, dd, J=5.4 and 7.2Hz)
(g)	6.42~6.84(2H, m)
(h)	8.05(1H, s)

#### 実施例 2

ギ酸ナトリウム68mgのかわりにギ酸カリウム84mgを用いて実施例1と同様に反応を行い、収率52%で目的物を得た。

#### 実施例 3

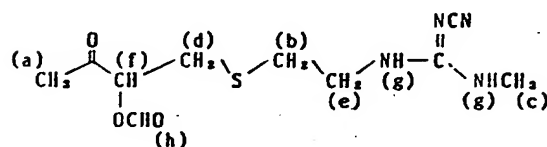
ホルムアミド 2.5mlのかわりにN-メチルホルムアミド 2.5mlを用いて50℃で1時間反応させることにより、49%で目的物を得た。

#### 実施例 1

##### N-(2-ホルミルオキシ-3-オキソブチルチオ)エチル-N'-シアノ-N"-メチルグアニジンの製造

N-(2-クロロ-3-オキソブチルチオ)エチル-N'-シアノ-N"-メチルグアニジン(特開昭61-203640号記載の化合物) 131mg、ギ酸ナトリウム 68mgを 2.5mlのホルムアミドに溶解し、室温で5時間反応させた。反応後、減圧下でホルムアミドを除き、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=7:1)にて分離し無色液体の目的物を得た(収率54%)。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(CDC<sub>2</sub>2-MeOD-d<sub>4</sub>; ppm)



(a) 2.25(3H, s)

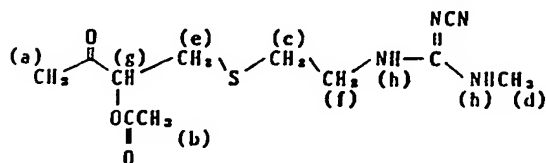
(b) 2.85(2H, m)

#### 実施例 4

##### N-(2-アセトキシ-3-オキソブチルチオ)エチル-N'-シアノ-N"-メチルグアニジンの製造

50ml二口フラスコに、N-(2-クロロ-3-オキソブチルチオ)エチル-N'-シアノ-N"-メチルグアニジン(特開昭61-203640号記載の化合物) 0.64g、メタノール10ml、無水酢酸ナトリウム0.31gを入れ、室温にて8時間攪拌した。メタノールを減圧留去し水を加え酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、酢酸エチルを減圧留去して褐色液体の目的物0.57gを得た(収率83%)。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(CDC<sub>2</sub>2-MeOD-d<sub>4</sub>; ppm)



(a) or (b) 2.20(3H, s)

(a) or (b) 2.27(3H, s)

- (c) 2.80(2H, m)  
 (d) 2.86(3H, d, J=5.4Hz)  
 (e) 3.00(2H, m)  
 (f) 3.42(2H, m)  
 (g) 5.26(1H, dd, J=5.4 and 7.2Hz)  
 (h) 6.50 ~ 6.88(2H, m)

## 参 考 例 1

N-(2-ホルミルオキシ-3-オキソブチルチオ)エチル-N'-シアノ-N"-メチルグアニジン 136 mg、オルトギ酸メチル 530mgをホルムアミド 2.5 mlに溶かし、ギ酸アンモニウム 320mgを加え、100℃で2時間攪拌した。反応混合物中のホルムアミドを減圧留去したのち、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=4:1)にて分離し、精製し、次いでイソプロパノールから再結晶して白色結晶の目的物(シメチジン) 71mgを得た(収率56%)。

## 参 考 例 2

N-シアノ-N'-メチル-N"- (2- (5-メチル-11-イミダゾール-4-イル)メチルチオ)エチル)グアニジン

N-(2-アセトキシ-3-オキソブチルチオ)エチル-N'-シアノ-N"-メチルグアニジン 155mg、オルトギ酸メチル 290mgをホルムアミド 2.5 mlに溶かした後、ギ酸アンモニウム 170mgを加え、100℃で2時間攪拌した。参考例1と同様に後処理して白色結晶の目的物36mg得た(収率26%)。

出願人 三井石油化学工業株式会社

代理人 山 口 和

## 手 続 補 正 書 (自発)

昭和62年12月18日

特許庁長官 小 川 邦 夫 殿

## 1. 事件の表示

昭和61年特許願第308538号

## 2. 発明の名称

α-アシロキシケトン誘導体

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号  
名称 (588) 三井石油化学工業株式会社

## 4. 代 理 人 〒105

住所 東京都港区愛宕1丁目6番7号  
愛宕山弁護士ビル  
氏名 (6718) 弁理士 鈴 木 郁 男  
電 話 (436) 3527住所 同 所  
氏名 (9481) 弁理士 庄 子 幸 男

## 5. 補正命令の日付

なし

## 6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 7. 補正の内容

(1) 明細書第1頁下から5行目の、「潰瘍治療薬」を、「胃潰瘍治療薬」と訂正する。

(2) 全第7頁2乃至3行目の「アセアミド」を、「アセトアミド」と訂正する。

(3) 全第8頁2乃至3行目の

「N-(2-ホルミルオキシ-3-オキソブチルチオ)エチル-N'-シアノ-N"-メチルグアニジンの製造

N-(2-クロロ-3-オキソブチルチオ)エチル」を、

「N-(2-(2-ホルミルオキシ-3-オキソブチルチオ)エチル)-N'-シアノ-N"-メチルグアニジンの製造

N-(2-(2-クロロ-3-オキソブチルチオ)エチル)」

と訂正する。

(4) 全第8頁13行目の、「CD C<sub>2</sub>s-MeOD-d<sub>4</sub>: ppm」を、「CD C<sub>2</sub>s:ppm」と訂正する。

(5) 全第10頁2乃至4行目の、

「N-(2-アセトキシ-3-オキソブチルチ  
オ)エチル-N'-シアノ-N"-メチルグ  
アニジンの製造

50ml二口フラスコに、N-(2-クロロ  
-3-オキソブチルチオ)エチル」を、

「N-(2-(2-アセトキシ-3-オキソブ  
チルチオ)エチル)-N'-シアノ-N"-  
メチルグアニジンの製造

50ml二口フラスコに、N-(2-(2-  
クロロ-3-オキソブチルチオ)エチル)」

と訂正する。

(6) 全第10頁13行目の、「CD C<sub>2</sub>:MeOD-d<sub>4</sub>:  
ppm」を、「CD C<sub>2</sub>:ppm」と訂正する。

(7) 全第11頁8乃至9行目の、

「N-(2-ホルミルオキシ-3-オキソブチ  
ルチオ)エチル-N'-シアノ-N"-メチ  
ルグアニジン」を、

「N-(2-(2-ホルミルオキシ-3-オキ  
ソブチルチオ)エチル)-N'-シアノ-  
N"-メチルグアニジン」

と訂正する。

(8) 全第12頁5乃至6行目の、

「N-(2-アセトキシ-3-オキソブチルチ  
オ)エチル-N'-シアノ-N"-メチルグ  
アニジン」を、

「N-(2-(2-アセトキシ-3-オキソブ  
チルチオ)エチル)-N'-シアノ-N"-  
メチルグアニジン」

と訂正する。

以 上